

# Etude *in situ* de la fragmentation radio-induite de l'ADN en solution aqueuse

Rémy Lienard

sous la direction de Franck Gobet & Philippe Barberet au Laboratoire de Physique des deux Infinis

La **compréhension des phénomènes physiques liés à l'irradiation de molécules d'ADN par des protons** revêt une importance cruciale, avec des applications d'une part dans le domaine médical pour le traitement du cancer (protonthérapie) [1], et d'autre part dans le domaine des missions spatiales habitées, dans la mesure où 90% des radiations cosmiques sont dues à des protons de hautes énergies [2]. Étudier la dynamique de fragmentation de l'ADN, **événement par événement**, constitue un enjeu de physique fondamentale pour comprendre les **mécanismes de relaxation de l'énergie avec le milieu** après irradiation [3].

Dans le cadre de ma thèse, j'étudie par une approche *in situ* les propriétés dynamiques et statistiques de la fragmentation radio-induite de l'ADN en solution aqueuse. L'ADN utilisé est celui du virus bactériophage T4 de 167 000 paires de bases. Du fait de sa longue taille, il est très difficile de mesurer la longueur des fragments après irradiation via les techniques classiques d'électrophorèse sur gel. Néanmoins, cet ADN est suffisamment gros pour être visible par microscopie par fluorescence après l'avoir marqué par un intercalant nommé YOYO-1. Par exemple, deux molécules sont visibles en figure 1, et celle sur la partie supérieure se casse sous l'effet de l'irradiation à  $t = 0$  s. Pour réaliser cette irradiation, nous utilisons la ligne micro faisceau de l'accélérateur de particules AIFIRA, qui délivre des protons de 3 MeV que l'on peut contrôler en nombre, dans l'espace et dans le temps. L'échantillon est irradié de façon homogène sur un champ d'imagerie carré de  $127 \mu\text{m}$  de côté. Les molécules d'ADN peuvent être considérées comme isolées avec une dizaine de molécules par film. La semi-automatisation de la prise de données nous permet d'enregistrer une centaine de vidéos par fluence en protons, couvrant une plage allant de 0 à  $7000 \text{ protons}/\mu\text{m}^2$ . Cette approche nous offre une statistique considérable, avec au total plus de 10 000 molécules d'ADN suivies individuellement sur des vidéos d'une durée de 35 secondes. Cette technique ouvre des possibilités très originales d'études événement par événement.

J'ai développé lors de ma première année de thèse un couplage entre machine learning et un algorithme python de suivi de particules sur les vidéos où l'ADN du bactériophage est irradié. Ceci nous permet d'avoir un suivi temporel du déplacement spatial des molécules d'ADN comme illustré en figure 2. Connaissant leur trajectoire, nous pouvons donc déterminer combien et comment les molécules se cassent. Il est donc possible de calculer les probabilités de fragmentation des molécules d'ADN lorsqu'elles sont soumises à un rayonnement ionisant, mais aussi le mouvement Brownien des molécules se dissociant. L'analyse statistique que nous menons vise à produire des données de référence pour cet ADN, qui serviront de point de comparaison avec les simulations réalisées par le code de calcul Monte-Carlo Geant4-DNA [4]. Parallèlement, l'étude dynamique de la dissociation des fragments nous fournira des informations essentielles pour explorer les caractéristiques de l'interaction hydrodynamique des fragments à une échelle micrométrique [5].

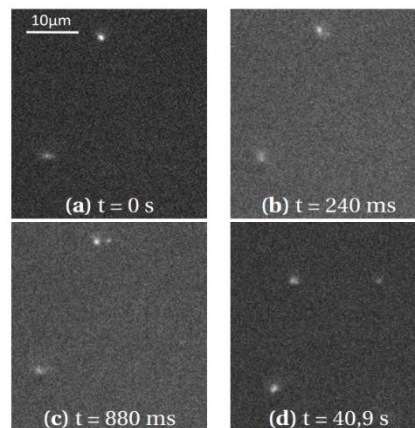


Figure 1 : Images de 2 molécules d'ADN soumises à un flash de proton à  $t = 0$  s.

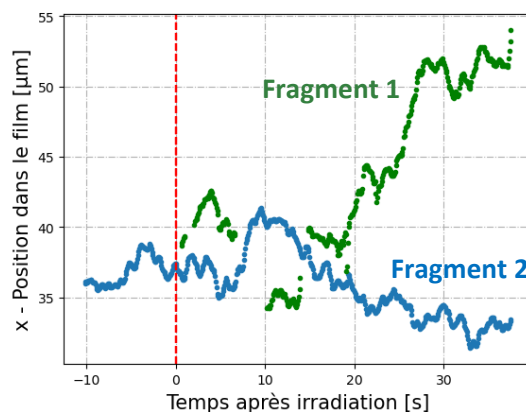


Figure 2 : éléments de trajectoire de la molécule d'ADN qui fragmente à  $t = 0$  s en Fig.1

[1] M. Durante and J. S. Loeffler, *Charged particles in radiation oncology*, *Nat. Rev. Clin. Oncol.* **7**, 1 (2010).

[2] J. C. Chancellor et al. *Limitations in predicting the space radiation health risk for exploration astronauts*, *npj Microgravity* **4**, 8 (2018).

[3] C. Shepard et al. *Electronic excitation response of DNA to high-energy proton radiation in water*. *Physical Review Letters*, **130**(11), 118401 (2023).

[4] S. Incerti et al. *Geant4-dna example applications for track structure simulations in liquid water*. *Medical physics*, **45**(8) :e722–e739, (2018).

[5] J. C. Crocker. *Measurement of the hydrodynamic corrections to the brownian motion of two colloidal spheres*. *The Journal of chemical physics*, **106**(7) :2837–2840, (1997)